



UNIVERSITÀ DI PISA

DIPARTIMENTO DI FARMACIA

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

INIBITORI DELLA NEPRILISINA NEL  
TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA  
CARDIACA: BASI FARMACOLOGICHE ED  
EVIDENZE CLINICHE PER L'ASSOCIAZIONE  
SACUBITRIL+VALSARTAN

**Relatore:**

PROF.VINCENZO CALDERONE

**Candidato:**

PERONDI MICHELE

ANNO ACCADEMICO 2015-2016

# Indice

<b>1-INTRODUZIONE</b>	<b>4</b>
<b>2-SCOMPENSO CARDIACO</b>	<b>6</b>
2.1-DEFINIZIONI E CLASSIFICAZIONE	6
2.2-EPIDEMOLOGIA	8
2.3-CAUSE DELLO SCOMPENSO CARDIACO	8
2.4-MECCANISMO DELLO SCOMPENSO CARDIACO	10
<b>3-RENINA ANGIOTENSINA</b>	<b>15</b>
3.1-RUOLO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA	15
3.2-RUOLO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA NELLO SCOMPENSO CARDIACO	17
<b>4-FARMACI UTILIZZATI PER LO SCOMPENSO CARDIACO</b>	<b>19</b>
4.1 -INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA	20
<b>5-PEPTIDI NATRIURETICI</b>	<b>24</b>
5.1-ANP, BNP, CNP	24
5.2-NEPRILISINA	27
5.3-SVILUPPO DI AGENTI CHE INIBISCONO LA NEPRILISINA	28
<b>6-ENTRESTO</b>	<b>31</b>
6.1-PROPRIETÀ FARMAOCINETICHE E FARMACODINAMICHE	32
6.1.1-MECCANISMO D'AZIONE	32
6.1.2-ASSORBIMENTO E DISTRIBUZIONE	33
6.1.3-ELIMINAZIONE	33
6.2-DOSAGGIO	34
6.3-POPOLAZIONE DI RIFERIMENTO PER LO STUDIO CLINICO LCZ696	34
6.4-INTERAZIONE FARMACI	36
<b>7-STUDI CLINICI</b>	<b>37</b>

7.1-PARADIGM-HF	37
7.2-PARAMOUNT-HF	42
7.3-PARAGON-HF	43
<b>8-CONCLUSIONI</b>	<b>45</b>
<b>9-BIBLIOGRAFIA</b>	<b>46</b>

# 1 - INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco è una sindrome multifattoriale nella quale un evento cronico come l'ipertensione, oppure un evento acuto come l'infarto, sono responsabili di alterazioni funzionali che impediscono al cuore di espellere sangue sufficiente da permettere le normali attività metaboliche dell'organismo.

La sindrome affligge 5,7 milioni di americani, con un incremento previsto nel 2050, di circa il 20% nella popolazione oltre i 65 anni <sup>[1,2]</sup>, a causa dell'aumento dei fattori di rischio.

Lo scopo della farmacoterapia è quello di migliorare la qualità della vita dei pazienti, prevenendo principalmente l'ospedalizzazione, rallentando il deterioramento causato dalla patologia e riducendo la mortalità.

Nell'ottimizzazione della terapia la farmacoterapia ha avuto il ruolo più importante.

I principali bersagli d'azione dei farmaci sono stati identificati nella modulazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e nello studio della componente neuro-endogena.

Ace-inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (sartani) sono stati adottati come il primo trattamento in quanto hanno dimostrato più volte di ridurre sia la mortalità che l'ospedalizzazione, migliorando la tolleranza all'esercizio fisico e la qualità della vita del paziente, indipendentemente dal grado di severità della malattia e dalla presenza della patologia coronarica.

Sono trascorsi circa 10 anni dall'approvazione di una nuova terapia per pazienti con scompenso cardiaco con ridotta frazione d'eiezione.

Un recente trattamento approvato dalla FDA, ha mostrato risultati positivi, dando inizio ad una nuova era nel trattamento dello scompenso cardiaco con frazione d'eiezione ridotta.

Attraverso la combinazione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II ARB, Valsartan, insieme ad un inibitore della neprilina (NEPi) sacubitril, è emerso un aumento della concentrazione di peptidi natriuretici che controbilanciano la sfavorevole

situazione neuro-ormonale endogena in pazienti con scompenso cardiaco con ridotta frazione d'eiezione.

Lo scopo della tesi è l'analisi della molecola registrata con il nome di LCZ 696, che ha dimostrato la possibilità di un reale miglioramento nella cura di questa patologia.

## 2 - SCOMPENSO CARDIACO

### 2.1 - DEFINIZIONI E CLASSIFICAZIONE

La più autorevole definizione di scompenso cardiaco è stata elaborata agli inizi degli anni Novanta dal professor Eugene Braunwald, che l'ha descritto quale "stato fisiopatologico in cui un'anomalia della funzione cardiaca è responsabile dell'incapacità del cuore a pompare sangue in quantità adeguata alle richieste metaboliche dei tessuti e/o della sua capacità di svolgere tale funzione solo mediante un aumento delle pressioni di riempimento. L'incapacità del cuore a soddisfare i fabbisogni tissutali può essere dovuta a riempimento inefficace e insufficiente e/o ad un'anomala contrazione e successivo svuotamento". [3]

Le linee guida della ESC (European Society of Cardiology) definiscono lo scompenso cardiaco come una sindrome caratterizzata da sintomi tipici (ad esempio, affaticabilità, dispnea da sforzo o a riposo, edemi) e da segni tipici come l'aumento della pressione venosa giugulare, rantoli polmonari ed edema periferico, epatomegalia causati da un'anomalia strutturale o funzionale cardiaca.

La sindrome clinica dello scompenso cardiaco può essere dovuta a patologie riguardanti di tutte le componenti cardiache, quali pericardio, miocardio, endocardio, valvole cardiache o grandi vasi, o ad anomalie metaboliche, ma, nella maggior parte dei casi la sintomatologia è ascrivibile ad alterata funzione del miocardio ventricolare sinistro.

La frazione di eiezione ventricolare sinistra (EF) è il parametro principale nella classificazione dei pazienti con scompenso cardiaco. In cardiologia, la misura della **frazione di eiezione** (EF) serve a valutare l'efficacia di pompa del cuore. La frazione di eiezione del cuore è la frazione o la percentuale del contenuto ematico che il cuore pompa (espelle) dal ventricolo sinistro a ogni battito cardiaco (gittata ventricolare sistolica) rispetto al volume telediastolico.

In base alla frazione d'eiezione si distinguono i seguenti casi:

- Scompenso con ridotta EF (<35- 40% a seconda delle linee guida): è detto anche scompenso sistolico. La maggior parte degli studi hanno selezionato pazienti con EF <35%, ed è solo in questi pazienti che le terapie hanno dimostrato realmente di ridurre

sia la morbilità che la mortalità. La causa più frequente è la patologia coronarica, in particolare un pregresso infarto del miocardio, ma molte altre condizioni possono essere implicate.

•Scompenso con EF conservata (>35- 50%): è detto anche scompenso diastolico, in quanto la maggior parte di questi pazienti presenta una disfunzione diastolica che in genere viene ritenuta la causa dell'insufficienza cardiaca ; di solito , I pazienti non mostrano un ventricolo sinistro dilatato, ma spesso presentano un aumento dello spessore della parete ventricolare sinistra e un aumento delle dimensioni atriali. La diagnosi di scompenso con EF conservata è più impegnativa , in quanto è piuttosto una diagnosi di esclusione, ad esempio di cause non cardiache, come anemia o patologie polmonari croniche, alle quali attribuire i sintomi dello scompenso.

Oltre ai due casi precedentemente descritti le attuali linee guida definiscono un nuovo parametro di frazione d'eiezione ventricolare sinistra di grado medio (HFmrEF, *mid-range ejection fraction*), cioè compresa tra il 40% e il 49%.

Si tratta di una " zona grigia" situata a metà tra lo scompenso cardiaco a ridotta frazione d'eiezione (HFrEF), che è quello con frazione d'eiezione ventricolare sinistra inferiore al 40%, e lo scompenso cardiaco con frazione d'eiezione preservata (HFpEF), cioè superiore al 50%.

La tabella 3.1 , sottoriportata, mostra questa classificazione:

**Table 3.1** Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>
	2	LVEF <40%	LVEF ≥50%
	3	—	1. Elevated levels of natriuretic peptides <sup>b</sup> ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.  
<sup>a</sup>Signs may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.  
<sup>b</sup>BNP > 35 pg/ml and/or NT-proBNP > 125 pg/mL.

*Illustrazione 1: Definizione dello scompenso cardiaco con frazione preservata (HFpEF), mid-range (HFmrEF) e frazione d'eiezione ridotta (HfrEF).*

## **2.2 - EPIDEMOLOGIA**

L'insufficienza cardiaca è un importante problema di salute pubblica, che interessa 5,8 milioni di persone negli Stati Uniti e oltre 23 milioni in tutto il mondo. Nonostante i progressi nella terapia, il 50% dei pazienti muore entro 5 anni di diagnosi [3-4].

Circa l'1-2% della popolazione adulta, nei paesi sviluppati, è affetta da scompenso cardiaco, con una prevalenza che segue un andamento esponenziale aumentando con l'età, e interessando oltre il 10% nella popolazione degli ultrasettantenni [5].

Il rischio di sviluppare l'insufficienza cardiaca nel corso della vita, in pazienti con età pari a 55 anni è del 33% per gli uomini e del 28% per le donne [6].

I dati provenienti dallo studio Framingham suggeriscono che l'incidenza globale si sia ridotta tra le donne ma non tra gli uomini, ma le donne costituiscono comunque almeno una metà dei casi di scompenso cardiaco, a causa della loro maggiore aspettativa di vita [7].

Lo scompenso cardiaco con EF conservata di solito colpisce i pazienti più anziani, in modo particolare le donne con ipertensione, diabete mellito e ipertrofia ventricolare sinistra.

Lo scompenso cardiaco diastolico spesso coesiste con l'ipertensione arteriosa sistemica mal controllata. I fattori che contribuiscono alla disfunzione diastolica del ventricolo sinistro includono fibrosi miocardica, ipertrofia sistemica e aumentato post-carico; tutte queste condizioni tendono ad aumentare con l'età [8].

## **2.3 - CAUSE DELLO SCOMPENSO CARDIACO**

Qualsiasi condizione che porta a un'alterazione della struttura o della funzione del ventricolo sinistro può predisporre il paziente allo sviluppo di scompenso cardiaco.

Circa il 20-30% di tutti i casi di scompenso cardiaco in cui si ha un coinvolgimento primario del miocardio, presentano un'eziologia misconosciuta che fa riferimento alla



cosiddetta miocardiopatia dilatativa "iodiopatica" e altre forme come la miocardiopatia dilatativa familiare (una forma di miocardiopatia dilatativa di sempre più frequente riscontro). Possibili altre cause di cardiomiopatia possono essere legate a pregresse infezioni virali (riconosciute o meno), esposizioni a tossine (Alcool e metalli pesanti), o farmaci chemioterapici (ed es. doxorubicina o trastuzumab).

Nei paesi industrializzati la patologia coronarica è stata riscontrata come la causa più comune della malattia miocardica, essendo la causa iniziale in circa il 70% dei pazienti con Insufficienza Cardiaca <sup>[9-10]</sup>, riconoscendo che in un dato paziente più cause spesso possono coesistere e interagire nell'insufficienza cardiaca.

Lo studio clinico (NHANES 1) ha suggerito come la patologia coronarica abbia avuto maggior rilievo come fattore rischio per l'insufficienza cardiaca che risulta pari al 62%, rispetto ad altri fattori di rischio presi in considerazione come ipertensione, obesità, diabete e fumo. <sup>[11]</sup>

L'ipertensione è il principale fattore di rischio modificabile per scompenso cardiaco negli USA: elevati livelli di pressione diastolica e soprattutto sistolica sono fattori di rischio per sviluppare lo scompenso cardiaco, il quale presenta maggior incidenza in rapporto a elevati livelli di pressione sanguigna, età avanzata e durata dell'ipertensione.

Il trattamento a lungo termine dell'ipertensione sia sistolica che diastolica riduce il rischio di scompenso cardiaco di circa il 50%.

I dati provenienti dallo studio Framingham Heart hanno evidenziato come l'ipertensione rappresenti una delle cause più frequenti che precedono l'insufficienza cardiaca. <sup>[12,13-14]</sup>

Sebbene i risultati provenienti dallo studio Framingham sono generalizzabili a una popolazione molto ampia, questi risultati hanno mostrato come nell'eziologia dell'insufficienza cardiaca rivesta un ruolo più importante l'ipertensione rispetto alla malattia coronarica.

Infine, anche la crescente espansione del diabete mellito <sup>[15]</sup> e dell'obesità <sup>[16]</sup> hanno

riscontrato un ruolo di primaria importanza nella genesi dell'insufficienza cardiaca. Nonostante la difficoltà nel determinare gli esatti meccanismi cellulari e molecolari con cui obesità e diabete possono influenzare sia la funzione ventricolare sistolica che quella diastolica, esistono prove di evidenza per il loro nesso con l'insufficienza cardiaca in modo indipendentemente dalla malattia coronarica e dall'ipertensione [17-18].

## **2.4 - MECCANISMO DELLO SCOMPENSO CARDIACO**

Diversi, nel corso del tempo, sono stati gli studi che hanno riguardato la fisiopatologia dello scompenso cardiaco, ma nessuna teoria al riguardo è risultata completamente esplicativa. L'identificazione dei meccanismi fondamentali rimane ancora oggi un campo di ricerca molto attivo.

Al fine di poter comprendere lo scompenso cardiaco è utile ragionare in termini di teoria dell'evoluzione [19].

Le cellule, l'organo e l'organismo hanno sviluppato risposte di adattamento agli ambienti nuovi e ostili, permettendo un vantaggio evolutivo alla sopravvivenza.

Lo scompenso cardiaco può essere visto come un disordine progressivo che esordisce a seguito di una lesione acuta cardiaca, come nel caso di infarto acuto del miocardio o di miocardite infiammatoria grave.

In altri casi, invece, potrebbe essere presente una mutazione che fenotipicamente è silente, e che in ultimo si esprime, forse per motivi ambientali, portando ad alterazioni strutturali e funzionali tanto rilevanti che il cuore si scompensa.

Essenzialmente vi è un evento scatenante che, in molti casi, non è clinicamente manifesto, o può essere secondario a sostanze tossiche non note, come ad esempio nel caso di alcool o farmaci.

Ciò che accomuna i vari possibili eventi iniziali citati sopra, è che tutti, in qualche modo portano alla riduzione della funzione di pompa ventricolare, che in genere resta asintomatica o scarsamente sintomatica per un lungo tempo.

Il cuore e la sua fisiologia circolatoria in qualche modo devono adattarsi a questo nuovo ambiente ostile.

Uno dei possibili motivi è l'attivazione di numerosi meccanismi di compenso , che vengono attivati dalla riduzione della gittata cardiaca dopo l'evento dannoso e che modulano la funzione del ventricolo sinistro nell'ambito di un range fisiologico, in modo da mantenere inalterata la capacità funzionale cardiaca del paziente.

L'insieme dei meccanismi di compenso include la precoce attivazione del sistema nervoso adrenergico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone, risultando efficaci nel mantenimento della portata cardiaca e nell'attivazione di molteplici neurormoni, che comprendono la renina e la noradrenalina, necessari per il sostenimento della pressione arteriosa e della perfusione degli organi; inoltre, vengono rilasciati peptidi natriuretici contro regolatori, nel tentativo di contrastare la vasocostrizione , l'ipertrofia e l'aumento di volume.

Lo scompenso cardiaco dovrebbe quindi essere visto come “**modello neuro-ormonale**”, in cui la progressione della malattia è il risultato di un'iperpressione di molecole biologicamente attive che presentano effetti deleteri sul cuore e sulla circolazione.

Questi adattamenti compensatori fisiologici possono divenire patologici incrementando e inducendo la progressione dell'insufficienza cardiaca.

Nell'evoluzione della patologia il processo attraverso il quale evolve la disfunzione ventricolare è possibile suddividerlo in 3 fasi distinte: danno miocardico a cui segue in secondo luogo il **rimodellamento ventricolare**.

Il rimodellamento ventricolare è caratterizzato da ipertrofia miocardica in risposta a un miocardio danneggiato o sovraccaricato, e dilatazione ventricolare che contribuisce a sostenere la portata sanguigna.

In un certo senso, la perdita di miociti, anche se segmentale, come accade nell'infarto, o diffusa, come accade nelle miocardiopatie, produce un sovraccarico per il ventricolo, in quanto il lavoro del cuore deve essere sostenuto da una quantità inferiore di miocardio.

Quando si verifica un sovraccarico, il miocardio risponde modificando lo sviluppo e la struttura dei miociti, meccanismo che costituisce il rimodellamento ventricolare, che consiste in un aumento della lunghezza e della dimensione laterale dei miociti.

Generalmente, il processo di rimodellamento ventricolare procede silenziosamente fino a quando non compaiono sintomi clinici come: dispnea , astenia o presenza di edemi

periferici.

Ben presto, l'attivazione del sistema nervoso simpatico con l'inibizione del parasimpatico produce tachicardia e vasocostrizione periferica.

L'attivazione del sistema renina-angiotensina determina un 'ulteriore processo di vasocostrizione e ritenzione di sali, dovuti alla stimolazione della secrezione di aldosterone.

Entrambi questi due ultimi fattori, insieme all'eccessivo stiramento del miocardio ispessito, determina un'ulteriore perdita dei miociti, con generazione di tessuto fibrotico e ulteriore ipertrofia miocitica.

La terza fase dell'evoluzione dello scompenso cardiaco ha inizio da queste modificazioni compensatorie di adattamento e comporta lo sviluppo dei sintomi dello scompenso cardiaco: ridotta tolleranza allo sforzo, congestione polmonare e sistemica, edema centrale e periferico.

Il periodo che intercorre tra l'inizio della disfunzione ventricolare e la comparsa dei sintomi, durante la quale avviene il rimodellamento ventricolare, può estendersi per un lungo periodo di tempo, ma può essere molto breve, nel caso in cui il danno sia dovuto a un infarto miocardico acuto. Con processi più cronici, come quelli che si verificano con l'ipertensione o la miocardiopatia idiopatica, questo periodo può durare mesi o anche anni.

Il più potente meccanismo compensatorio attivato per sostenere il cuore insufficiente è l'attivazione del sistema adrenergico (simpatico).

Gli effetti diretti sul cuore sono determinati in gran parte dai recettori Beta-1, sebbene soprattutto nell'insufficienza cardiaca siano coinvolti anche i recettori Beta-2 e, in minor misura, i recettori alfa.

La stimolazione dei recettori cardiaci Beta-1 da parte dell'adrenalina accresce la gittata cardiaca per stimolazione della contrattilità e per aumento della frequenza cardiaca, dovuti all'attivazione diretta a livello del nodo seno-atriale.

A livello cardiaco si trovano anche i recettori alfa-1 che hanno principalmente un'azione inotropica positiva; questi recettori sono molto espressi nei letti vascolari e la loro attivazione determina vasocostrizione arteriosa e venosa.

La stimolazione simpatica, mediata principalmente dalla noradrenalina, svolge un'azione principalmente di tipo diretto ma di breve durata, dando origine a fenomeni come la tachicardia ventricolare, oppure può sfociare in eventi acuti come la morte improvvisa, soprattutto in presenza di ischemia miocardica.

In conclusione, l'attivazione simpatica fornisce un supporto a breve termine, ma a lungo termine diventa nociva, in quanto accelera la naturale evoluzione dello scompenso cardiaco.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone si attiva nei pazienti con scompenso cardiaco in risposta a determinati stimoli, come una ridotta perfusione renale, una riduzione dei livelli di sodio che raggiungono la macula densa a livello del tubulo distale ed un'augmentata stimolazione dei recettori Beta1 renali.

Tutti questi fattori determinano un aumento di rilascio di renina all'interno della circolazione sistemica.

La renina, è il primo enzima della cascata enzimatica che porta alla produzione di Angiotensina II (ANG II); quest'ultima rappresenta l'effettore finale del sistema renina-angiotensina ed esercita i suoi effetti sull'apparato cardiovascolare mediante il legame con specifici recettori.

L'angiotensina II agisce attraverso due tipi di recettori, AT1 e AT2; il legame dell'angiotensina II con i recettori AT1 a livello della muscolatura liscia vascolare causa vasocostrizione arteriolare ed è responsabile della ritenzione idrosalina dovuta ad un aumento della produzione e liberazione di aldosterone, e contribuisce ad un'ulteriore liberazione di catecolamine.

L'angiotensina II ha effetti importanti nel mantenere l'omeostasi circolatoria a breve termine, facilitando il riassorbimento di sodio e acqua, agendo sia direttamente sul tubulo distale prossimale renale, sia stimolando la secrezione di aldosterone dopo interazione con il recettore AT1.

L'espressione prolungata dell'angiotensina II ha conseguenze dannose sull'organismo in quanto induce l'aumento della pressione glomerulare, ipertrofia vascolare e ipertrofia miocardica; inoltre, è coinvolta nel processo del rimodellamento ventricolare.

Conseguentemente, l'aldosterone ha effetti positivi a breve termine sulla circolazione,

promovendo il riassorbimento di sodio in scambio con il potassio a livello del tubulo distale del nefrone, a lungo termine risulta, invece, nocivo in quanto provoca ipertrofia e fibrosi tissutale sia a livello renale che nel miocardio, con riduzione della compliance vascolare e aumento della rigidità delle pareti vascolari.

Inoltre è responsabile della disfunzione endoteliale e inibisce il re-uptake di noradrenalina.

Oltre alla stimolazione simpatica e all'angiotensina 2, numerosi peptidi esplicano importanti effetti vasocostrittori sulla muscolatura liscia dei vasi, quali endoteline, vasopressina, neuropeptide Y ed urotensina.

L'endotelio dà origine a diverse sostanze vasodilatatrici (Pgl 2 e ossido nitrico) e vasocostrittrici. Fra queste ultime è compresa la famiglia delle endoteline, potenti peptidi vasocostrittori isolati per la prima volta nelle cellule endoteliali aortiche.

Sono state identificate tre differenti isoforme; la forma ET-1 è la forma predominante secreta principalmente dall'endotelio vascolare ed agisce a livello cardiaco, questa interagisce con due tipi di recettori: ET-A, ET-B.

A livello cardiaco il recettore ET-A se stimolato svolge un effetto di contrazione diretta della muscolatura liscia ed un effetto inotropo positivo, mentre l'interazione con ET-B è responsabile della degradazione enzimatica edella liberazione di PGI2 e ossido nitrico.

Una maggiore produzione di ET-1 è stata messa in relazione con diverse patologie cardiovascolari fra cui ipertrofia e scompenso cardiaco.

### 3 - RENINA ANGIOTENSINA

#### 3.1 - RUOLO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La renina venne indicata, già alla fine del XIX secolo, come fondamentale regolatore della pressione arteriosa ed ancora oggi è oggetto di significative ricerche sia in campo pre-clinico che clinico.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone rappresenta, infatti, uno dei principali meccanismi di regolazione della pressione arteriosa e come tale è implicato nella patogenesi di molteplici patologie cardiovascolari, in primo luogo dell'ipertensione arteriosa e dell'insufficienza cardiaca [20]

Numerosi sono i componenti di tale sistema: la renina, la prorenina, l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), l'angiotensinogeno, l'angiotensina I e l'angiotensina II; quest'ultima rappresenta l'effettore finale del sistema renina-angiotensina ed esercita i suoi effetti sull'apparato cardiovascolare mediante il legame con specifici recettori.

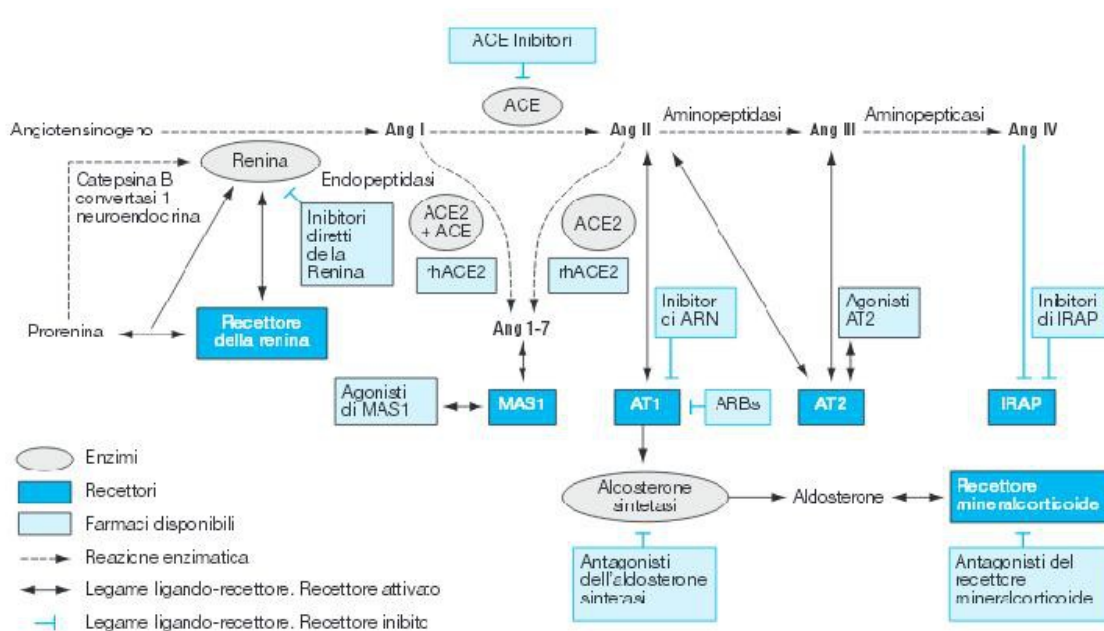


Figura 1

Sistema renina-angiotensina-aldosterone e sua modulazione. Modificata da Romero et al.21

La prima tappa della cascata enzimatica, che porta alla produzione di angiotensina II, consiste nella conversione dell'angiotensinogeno prodotto dal fegato ad angiotensina I ad opera dell'enzima proteolitico renina.

La seconda tappa del processo prevede la conversione dell'angiotensina I ad angiotensina II, mediante una reazione catalizzata dall'ACE <sup>[21]</sup>(Figura 1).

La renina e l'ACE rappresentano, pertanto, due attori principali del sistema renina-angiotensina.

La renina è una glicoproteina (peso molecolare 35 000-40 000 Dalton) appartenente alla classe enzimatica delle aspartil-proteasi, così chiamate per la presenza di due residui di acido aspartico alivello del sito attivo ed intimamente coinvolti nella reazione proteolitica.

Essa viene sintetizzata, accumulata e secreta a livello delle cellule mioepiteliali dell'apparato juxtaglomerulare del nefrone; origina inizialmente dalla pre-prorenina dalla quale viene rimosso un peptide che subisce un processo di glicosilazione durante il trasporto nel reticolo endoplasmatico rugoso per essere trasformata in prorenina.

La prorenina viene, successivamente, convertita in renina mediante un' ulteriore taglio enzimatico di un peptide di 43 aminoacidi, che può avvenire a livello delle cellule juxtaglomerulari o, più frequentemente, a livello del letto vascolare.

La renina è coinvolta nella conversione dell'angiotensinogeno in angiotensina I; l'angiotensina I è il substrato dell'ACE, l'enzima coinvolto nella seconda tappa del processo produttivo che conduce alla formazione di angiotensina II.

L'ACE è una glicoproteina ad elevato peso molecolare (135000-150000 Dalton) che contiene approssimativamente il 25% di carboidrati ed un atomo di zinco, indispensabile per la sua attività enzimatica. Ha sede principalmente nel polmone, ed è responsabile della formazione di Angiotensina II. Dalla via biosintetica principale mediata dall'ACE, così come da vie alternative, si genera, come detto in precedenza, l'angiotensina II, che regola l'omeostasi cardiovascolare, modulando i propri effetti attraverso il legame con specifici siti recettoriali; i recettori dell'angiotensina II finora identificati sono 4 ma in questa tesi prenderemo in considerazione solamente il recettore AT1.

Quest'ultimo è un recettore transmembranico accoppiato a proteine Gq ed è implicato



nelle principali azioni fisiopatologiche dell'angiotensina II; inoltre esso è situato a livello delle fibrocellule muscolari lisce delle arteriole, del rene, della zona glomerulare del surrene, del fegato, del polmone, del cervello, del cuore e dell'utero. Il legame dell'angiotensina II con i recettori AT1 a livello della muscolatura liscia vascolare, ha come risultato l'attivazione della fosfolipasi C e la produzione di inositolo trifosfato e diacilglicerolo con successivo aumento di Ca intracellulare.

L'attivazione di questi eventi, che si verificano entro pochi secondi, portano alla contrazione della muscolatura liscia. Gli effetti a breve termine, mediati dal recettore AT1, coinvolgono la vasocostrizione arteriolare, la ritenzione idrosalina, dovuta ad un aumento della produzione e liberazione di aldosterone, e il rilascio di catecolamine.

La risposta lenta coinvolge il rimodellamento strutturale ed induce ad un aumento della pressione glomerulare, ipertrofia vascolare e ipertrofia miocardica.

### **3.2 - RUOLO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA NELLO SCOMPENSO CARDIACO**

All'interno del quadro clinico legato allo scompenso cardiaco riveste un ruolo di estrema importanza la compensazione neuro-ormonale (estrinseca) che coinvolge principalmente due meccanismi: il sistema nervoso simpatico e la risposta ormonale renina-angiotensina-aldosterone.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone rappresenta il meccanismo chiave quando l'organismo richiede una maggior pressione arteriosa, un maggior volume plasmatico e un aumento di ioni Na<sup>+</sup> nel sangue.

Questo sistema agisce direttamente a livello circolatorio attraverso la generazione del più potente agente vasocostrittore, l'angiotensina II.

L'angiotensina II ha origine a livello cardiaco, nei reni, e nella circolazione vascolare. Nel quadro clinico dello scompenso cardiaco, i livelli di angiotensina II sono aumentati.

L'aumento dei livelli di Angiotensina II determinano vasocostrizione, aumento della ritenzione dei liquidi dovuta ad un aumento della secrezione di aldosterone ed una aumentata sintesi proteica a livello cardiaco determinando un'anomala crescita cellulare.

Le due principali cellule coinvolte in questo processo sono i fibroblasti e i miociti.

L'angiotensina II è mitogenica per le cellule muscolari cardiache determinando una maggior proliferazione da parte dei fibroblasti, inducendo una maggior riproduzione di miociti.

Il risultato di questa crescita incontrollata, conduce ad un precoce deterioramento cardiaco ed a una prematura morte miocitica.

Inoltre, il rilascio di Aldosterone contribuisce al progressivo danno miocardico attraverso molteplici meccanismi.

La sua secrezione nella circolazione sistemica è incrementata dalla stimolazione simpatica, dalla vasopressina, dall'endotelina e dall'Angiotensina II che rappresentano i principali peptidi vasocostrittori nello scompenso cardiaco.

L'aldosterone agisce principalmente a livello delle cellule distali del rene contribuendo a : maggior riassorbimento di liquidi, a mantenere il giusto volume plasmatico a sfavore però di una marcata perdita di potassio.

A livello cardiaco, la sua azione si verifica con l'attivazione della pompa sodio-potassio, tramite l'ausilio della "proteina chinasi calcio/lipide-dipendente" (PKC) presente a livello dei recettori mineral-corticoidi ed un suo effetto ripetuto è responsabile delle aritmie ventricolari.

## 4 - FARMACI UTILIZZATI PER LO SCOMPENSO CARDIACO

La terapia clinica per lo scompenso cardiaco si basa su diverse terapie.

Sarà presentata la classe dei glicosidi cardiaci, avente attività principalmente inotropica, poichè essi vedono impiego terapeutico in pazienti con insufficienza cardiaca cronica con bassa gittata e nelle forme di insufficienza cardiaca congestizia, dove il cuore è ancora capace di aumentare la contrattilità in risposta a farmaci stimolanti l'inotropismo.

Tuttavia, studi clinici hanno rilevato che, sebbene migliorino lo stato funzionale (riduca i sintomi), la digitale non prolunga la vita dei pazienti.

Digitale, è un nome generico per la famiglia di piante che forniscono il più utile glicoside cardiaco dal punto di vista medico, **la digossina**.

Il meccanismo d'azione coinvolge l'inibizione della  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi a livello della membrana dei miociti.

I principali effetti riguardano il maggior stimolo della contrattilità cardiaca che comporta un'aumentata eiezione ventricolare, una diminuzione delle dimensioni telesistolica e telediastolica e un aumento della gittata cardiaca.

Da non sottovalutare la tossicità di questa molecola che si manifesta da un aumento dell'automatismo, provocato dal sovraccarico intracellulare di calcio.

Questo provoca extrasistole, tachicardia o fibrillazioni in qualsiasi parte del cuore.

In caso di situazioni di iperdosaggio, sono disponibili anticorpi antidigossina (frammenti FAB, Digibind) che possono salvare rapidamente la vita ai pazienti.

È importante sottolineare come altre terapie vengano usate nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia, simile al precedente, ma con caratteristiche cliniche differenti, quali presenza di edemi periferici, dispnea e congestione polmonare.

I farmaci privi di azione inotropica utilizzati in prima linea nello scompenso cardiaco congestizio sono diuretici, ACE inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina ed i Beta-bloccanti.

Nell'insufficienza acuta, un ruolo importante ma non di primaria importanza è svolto dai diuretici e dai vasodilatatori.

I diuretici non hanno un'effetto diretto sulla contrattilità cardiaca; il loro principale meccanismo di azione nell'insufficienza cardiaca consiste nella riduzione della pressione venosa ed un allontanamento dei liquidi in eccesso.

Questo comporta una riduzione della ritenzione di sale e di acqua e dell'edema centrale e periferico.

La terapia con i diuretici è di grande importanza nell'insufficienza sistolica dove le riduzioni delle dimensioni cardiache, portano ad un miglioramento dell'efficienza di eiezione.

Le linee guida suggeriscono come la maggior parte dei pazienti con insufficienza cardiaca cronicarisponda favorevolmente ad alcuni Beta-Bloccanti, malgrado questi farmaci possano sviluppare uno scompenso acuto della funzione cardiaca.

Studi effettuati con bisoprololo, carvedilolo e metoprololo hanno mostrato una riduzione della mortalità in pazienti con insufficienza cardiaca stabile.

Manca una comprensione completa dell'effetto benefico dei Beta-bloccanti, ma l'effetto terapeutico è stato attribuito ad attenuazione degli effetti sfavorevoli di elevate concentrazioni di catecolamine (inclusa l'apoptosi dei miociti), una riduzione della sovraregolazione dei Beta-recettori, una diminuzione della frequenza cardiaca e un ridotto rimodellamento cardiaco attraverso inibizione dell'attività mitogena cardiaca delle catecolamine.

Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, la classe farmaceutica che riveste la maggior utilità è quella degli ACE inibitori e dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina.

#### **4.1 - INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA**

Alla luce dell'importanza del sistema renina-angiotensina nello scompenso cardiaco, sono stati compiuti sforzi considerevoli nello sviluppo di farmaci che inibiscono questo sistema, che vengono classificati in tre gruppi terapeutici:

- Inibitori dell'enzima di conversione, o ACE-inibitori (angiotensin-converting enzyme-inhibitors);
- bloccanti del recettore dell'angiotensina (angiotensin receptor blockers, ARB);
- inibitori diretta della renina (direct renin inhibitors, DRI);

Sono stati sintetizzati molti ACE-inibitori, che in base alla struttura chimica possono essere classificati in tre ampi gruppi : 1) ACE-inibitori contenenti un gruppo sulfidrilico, correlati strutturalmente al captopril ; 2) ACE-inibitori contenenti un dicarbossile, correlati strutturalmente all'enalapril (per es., lisinopril, quinapril) 3) ACE-inibitori contenenti un atomo di fosforo, correlati strutturalmente al fosinopril.

Tutti i farmaci ACE-inibitori, ad eccezione di captopril e lisinopril, sono profarmaci che andando incontro a metabolismo epatico di primo passaggio, sono convertiti nei rispettivi composti attivi.

I profarmaci sono caratterizzati da una potenza da 100 a 1000 volte inferiore rispetto ai metaboliti attivi, ma presentano il vantaggio di una biodisponibilità orale notevolmente migliore rispetto a tali metaboliti.

Lo svantaggio del profarmaco, d'altra parte, è il ritardo dell'inizio dell'azione terapeutica, oltre ad una possibile variabilità inter-individuale nella metabolizzazione epatica dovuta a polimorfismi genetici [22] .

Attualmente sono disponibili 11 ACE-inibitori per l'utilizzo clinico negli Stati Uniti.

Captopril: primo ACE-inibitore immesso sul mercato, esercita una potente inibizione enzimatica

( $k_i = 1,7 \text{ nM}$ ). Se assunto per via orale, il captopril è assorbito rapidamente e presenta una biodisponibilità di circa il 75%. L'ingestione di cibo riduce la biodisponibilità del captopril per via orale del 25-30% ; pertanto il farmaco dovrebbe essere assunto un'ora prima dei pasti.

Enalapril: L'estere maleico dell'enalapril è un profarmaco che deve essere idrolizzato da alcune esterasi epatiche per dare origine all'enalaprilato, l'acido dicarbossilico corrispondente che ne rappresenta la forma attiva.

Inibisce in modo potente l'ACE ( $k_i = 0.2 \text{ nM}$ ). Sebbene contenga anch'esso un "surrogato prolinico" l'enalaprilato si distingue dal captopril poiché è più simile a un tripeptide che a un dipeptide.

In assenza di controindicazioni, gli ACE-inibitori dovrebbero essere prescritti in tutti i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra , con o senza sintomi di scompenso.

Diversi studi clinici su larga scala, prospettici, randomizzati e controllati con placebo hanno avvalorato l'utilità degli ACE-inibitori nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra.

Tra gli effetti si rinnovano il ritardo nell'insorgenza di scompenso, riduzione di incidenza di morte improvvisa e di infarto miocardico, la diminuzione nella necessità di ricovero ospedaliero e un miglioramento nella qualità della vita.

La successiva classe farmaceutica, che riveste un ruolo rilevante, riguarda gli antagonisti non peptidici dei recettori dell'angiotensina II.

Gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II o sartani, costituiscono una classe di farmaci utilizzati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e dell'insufficienza cardiaca.

Gli inibitori del recettore (o bloccanti recettoriali) dell'ATI (angiotensin II receptor blockers, ARB) disponibili per uso clinico legano il recettore AT1 con grande affinità e, in genere, hanno una selettività 10 000 volte maggiore per il recettore AT1 rispetto al recettore AT2.

I sartani si differenziano molecolarmente in base all'affinità per il recettore AT1 e per il tipo di antagonismo verso tali recettori.

Infatti, il grado di affinità dei sartani per il recettore AT1 è in ordine decrescente: candesartan = olmesartan = azilsartan > irbesartan = eprosartan > telmisartan = valsartan = EXP 3174 (metabolita attivo del losartan) > losartan.

L'antagonismo recettoriale insormontabile, che caratterizza alcuni sartani (ad esempio candesartan e olmesartan), rende ragione di un'inibizione prolungata e irreversibile del recettore, a differenza di quanto accade con losartan che, invece, induce una inibizione transitoria e prontamente reversibile. [23]

Il blocco selettivo dei recettori AT1 determina riduzione della vasocostrizione arteriolare, inibizione delle cellule muscolari lisce e ridotto rilascio di catecolamine, sia centrale che periferico, e una significativa riduzione della liberazione di aldosterone.

Inoltre, essendo i sartani maggiormente lipofili rispetto agli ACE-inibitori, penetrano con più facilità nei tessuti e ciò risulta particolarmente evidente a livello del sistema nervoso simpatico, dove il blocco degli effetti dell'angiotensina II riduce la pressione arteriosa anche attraverso una più significativa inibizione del tono simpatico.

Un altro aspetto significativo è il mancato aumento della concentrazione e di accumulo di bradichinina poiché non vi è blocco dell'enzima ACE; ciò si traduce in una riduzione della tosse secca, tipica reazione avversa degli ACE-inibitori e, conseguentemente, in una possibile aderenza alla terapia da parte del paziente.

## 5 - PEPTIDI NATRIURETICI

I peptidi natriuretici, sono un gruppo di ormoni di natura peptidica, la cui stimolazione e rilascio nell'organismo è strettamente legata all'effetto controbilanciatorio causato dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, i cui risvolti clinici sull'organismo consistono in una serie di eventi dannosi quali, la ritenzione dei liquidi, la vasocostrizione e l'ipertrofia miocardica. [24-25]

Attraverso molteplici meccanismi, questi peptidi proteggono lo stato di salute cardiovascolare bilanciando gli effetti negativi del sistema renina-angiotensina attraverso la natriuresi, la diuresi e la vasodilatazione, diminuendo i livelli di aldosterone, e inibendo in parte la componente simpatica. A livello cardiaco svolgono anche un effetto protettivo contro la generazione di tessuto cardiaco fibrotico. [24-26]

### 5.1 - ANP, BNP, CNP

Tale famiglia comprende il peptide atriale natriuretico (atrial natriuretic peptide, ANP) identificato nel 1983, il peptide natriuretico cerebrale (brain natriuretic peptide, BNP) identificato nel 1988 ed il peptide natriuretico di tipo C (CNP) identificato nel 1990. [25]

Tutti i membri della famiglia dei peptidi natriuretici sono strutturalmente correlati tra loro; ogni ormone viene sintetizzato a partire da un precursore; il pre-ormone, che viene processato attraverso vari passaggi fino al raggiungimento della forma biologicamente attiva del peptide che costituisce la parte COOH-terminale del precursore.

L'attività biologica dei peptidi natriuretici risiede in una struttura ad anello di 17 amminoacidi, formata da un ponte disolfuro intramolecolare dal quale dipartono una terminazione amminica ed una coda carbossilica (assente sono nel CNP); la distruzione dell'anello mediante un taglio idrolitico comporta la perdita dell'attività biologica.

L'ANP deriva dal segmento carbossilico terminale di un precursore denominato preproANP.

L'ANP viene sintetizzato principalmente nelle cellule cardiache atriali, ma viene anche prodotto dal miocardio ventricolare, dai neuroni del sistema nervoso centrale e periferico



e dai polmoni.

Il più importante stimolo alla liberazione di ANP dal cuore è la distensione meccanica atriale attraverso l'attivazione di specifici canali ionici sensibili agli stimoli meccanici.

La liberazione di ANP aumenta in risposta ad elevate pressioni di riempimento del miocardio che si vengono a creare nella situazione di scompenso cardiaco e dall'eccessivo allungamento dei miociti [27].

Il peptide natriuretico BNP, è stato isolato per la prima volta dal cervello di maiale, tuttavia, come avviene per l'ANP, viene sintetizzato principalmente a livello cardiaco.

La liberazione nella circolazione sistemica di BNP, analogamente a quanto avviene per l'ANP, viene regolata da variazione del volume plasmatico ed i due peptidi possono essere co-secreti.

Il BNP presenta valide proprietà natriuretiche, diuretiche ed ipotensive simili a quelle dell'ANP, tuttavia le sue concentrazioni sistemiche sono più basse.

Il peptide atriale di tipo C (CNP), strutturalmente collegato ad ANP e BNP, mostra differenti attività fisiologiche.

Esso si trova prevalentemente a livello del sistema nervoso centrale ma è anche presente in numerosi altri tessuti quali endotelio vascolare, il rene e l'intestino.

Non si ritrova in circolo in concentrazioni significative per cui la sua concentrazione plasmatica risulta essere scarsa con un tempo breve di emivita. [28-29]

Il peptide CNP possiede attività natriuretica e diuretica inferiore rispetto ad ANP e BNP; tuttavia, è un potente vasodilatatore e potrebbe avere un ruolo nella regolazione delle resistenze periferiche.

Le azioni biologiche dei peptidi natriuretici sono mediate dal legame con specifici recettori ad alta affinità localizzati sulla superficie delle cellule bersaglio.

Sono stati identificati tre tipi di recettori per l'ANP denominati NPR-A, NPR-B e NPR-C [30].

Il recettore NPR-A è una proteina di 120 kDa; i suoi principali ligandi sono l'ANP e il BNP.

Il recettore NPR-B è strutturalmente simile al NPR-A ma riconosce come ligando principale il peptide natriuretico C.

Questi recettori sono accoppiati alla guanilciclastasi, che a differenza del secondo messaggero (cAMP), ha ruoli di trasduzione in soli pochi tipi di cellule.

Nella mucosa intestinale e nella muscolatura liscia vascolare, i meccanismi di trasduzione mediati da cGMP sono strettamente paralleli a quelli che utilizzano cAMP.

L'attivazione del recettore NPR-A attraverso il pre-ormone ANP-28 e BNP-32 incrementa i livelli cellulari di guanosina monofosfato ciclica (cGMP), provocando diuresi, natriuresi e rilassamento della muscolatura cardiaca [30].

Gli effetti del peptide natriuretico C sono mediati attraverso il legame con il recettore NPR-B, sebbene il suo effetto a livello cardiaco al momento non è del tutto chiaro [30].

Nel circolo sistemico i peptidi presentano un'emivita breve, ciascun peptide viene degradato dalla circolazione attraverso il legame con il recettore (NPR-C) ed un'altra proteasi extracellulare nota come Neprilisina (NEP), un endopeptidasi neutra [29-30].

Il peptide natriuretico BNP possiede anche una valida attività di marker diagnostico nello scompenso cardiaco [31].

Visto che BNP è secreto principalmente dai miociti atriali in risposta ad uno stress ventricolare, elevati livelli circolatori di BNP sono predittivi di insufficienza cardiaca [32].

Comunque, i livelli di concentrazione del pro-peptide BNPI-32 hanno mostrato di essere a bassi livelli circolatori in pazienti con elevati livelli di BNP, riducendo così gli effetti fisiologici di questo ormone [33].

Il peptide BNP viene secreto come proBNP1-108 (NT-proBNP) che subisce una trasformazione nella circolazione alla forma biologicamente attiva BNP1-32 e la forma inattiva N-terminale proBNP1-76 (NT-proBNP).

Nello scompenso cardiaco è apparso che esiste una disfunzione nella conversione tra

proBNP-108 alla forma attiva BNP1-32 [34] .

Le strategie per incrementare i livelli nella forma attiva di questo peptide nei pazienti con scompenso cardiaco consistono nella somministrazione esogena di questo peptide oppure aumentando la forma endogena bloccando l'enzima che compie la loro degradazione.

Nesiritide, un BNP prodotto per sintesi chimica, è un esempio di questa forma da somministrare.

La somministrazione di questo peptide in pazienti con scompenso cardiaco grave aumenta l'escrezione di sodio e migliora l'emodinamica [35] .

Tuttavia, il peptide va somministrato in infusione venosa continua ed la pratica clinica ha mostrato il suo nesso con lo sviluppo di danni renali dimostrato anche di dare origine a fenomeni di ipotensione gravi, mettendo in discussione il suo precario profilo di sicurezza.

Sebbene non abbia dimostrato di ridurre significativamente la morbilità e la mortalità, e gli effetti stimati a lungo tempo non sono ancora chiari [36] .

Questo peptide non è presente nella forma farmaceutica orale e deve essere assunto principalmente attraverso la forma parenterale, limitando così l' uso clinico di questo peptide solamente a pazienti ospedalizzati con forme acute di scompenso cardiaco.

Un approccio più promettente sembra essere costituito da farmaci che inibiscono l'endopeptidasi neutra, l'enzima responsabile della degradazione dei peptidi natriuretici.

## **5.2 - NEPRILISINA**

La neprilisin (NEP) è stata isolata per la prima volta nel 1970 e in letteratura si trovano numerosi studi e nomi che la identificano: endopeptidasi, endopeptidasi neutra 24.11, e metallopeptidasi [24,37,38].

Nep, è il principale enzima coinvolto nella degradazione dei peptidi natriuretici; è una metallo proteasi zinco-dipendente che scinde i peptidi al sito amminico del residuo idrofobico inattivando in tal modo oltre ad i peptidi natriuretici anche i vari ormoni di natura peptidica tra cui Glucagone, Encefaline, Sostanza P, Neurotensina, Ossitocina e

bradichinina [39-40].

La sua azione coinvolge principalmente anche i peptidi che svolgono un'attività vasoattiva fisiologica come la bradichinina e sostanza P ed altri peptidi vasocostrittori come le endoteline ( ET-1) e Angiotensina II.

La neprilisina contribuisce a diminuire il tempo di emivita plasmatico dei peptidi natriuretici, limitando considerevolmente i loro effetti benefici fisiologici.

Visto il suo principale ruolo nella degradazione dei peptidi natriuretici , l'inibizione della neprilisina è stata considerata una valida alternativa per aumentare considerevolmente la loro concentrazione plasmatica incrementando quelli che sono i loro effetti benefici quali vasodilatazione, natriuresi, e diuresi.

### **5.3 - SVILUPPO DI AGENTI CHE INIBISCONO LA NEPRILISINA**

Lo studio di farmaci in grado di bloccare l'azione fisiologica della neprilisina sono stati considerati come opzione terapeutica nello scompenso cardiaco già dal 1990 attraverso lo sviluppo del primo farmaco Candoxatril.

La forma orale di questo primo inibitore enzimatico ha mostrato di incrementare considerevolmente i livelli endogeni di ANP e BNP, innescando meccanismi attraverso l'uso di secondi messaggeri (cGMP) ed inducendo natriuresi e diuresi [39,40].

Il fallimento di questa mono-terapia ha però stimolato l'interesse verso un dualismo nello studio insieme ad un ACE-inibitore.

La molecola successiva che fu stata studiata si chiamava Omapatrilat, è stata la prima che ha dato esito ad interessanti informazioni dal punto di vista clinico.

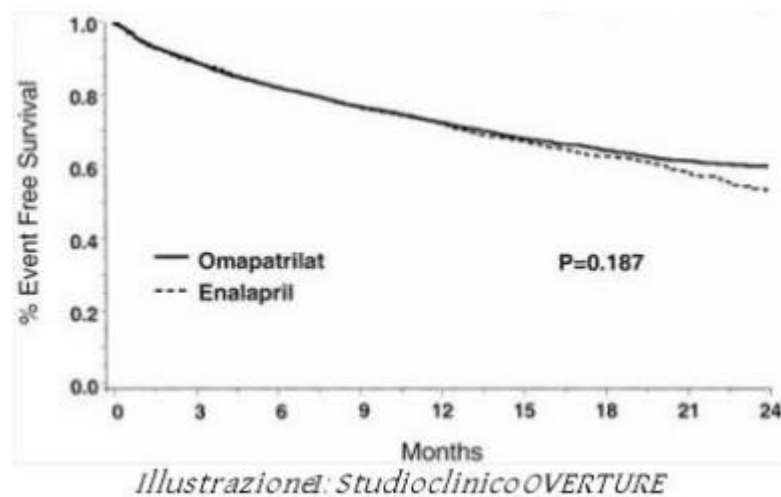
La sua efficacia è stata oggetto di studio nella ricerca clinica attraverso lo studio (IMPRESS) in cui Omapatrilat e Lisinopril dovevano dimostrare come end-point finale un miglioramento della tolleranza all'esercizio fisico e diminuzione della morbilità in pazienti con scompenso cardiaco. Lo studio ha reclutato pazienti con scompenso cardiaco mediante la classificazione della NewYork Association con pazienti dalla classe II alla classe

IV. [41]

I risultati furono positivi e il successivo studio IMPRESS, ha mostrato evidenti riduzioni nella morte e nella riduzione dell'ospedalizzazione dei pazienti. [42]

Vista l'efficacia clinica, gli studi proseguirono ad un utilizzo più razionale ( OVERTURE) attraverso Omopatrialt insieme ad Enalapril in un studio randomizzato che aveva come obiettivo finale la valutazione della diminuzione dell'ospedalizzazione in pazienti con insufficienza sistolica con ridotta frazione d'eiezione HfrEF. [43]

I risultati non furono soddisfacenti nel mostrare la riduzione della morte e dell'ospedalizzazione e fu riscontrato un alto rischio di sviluppare angioedema con omopatriilat compreso tra 0,8% per Ompatrilat e lo 0,5% per Enalapril.



Successivamente la ricerca sul rischio di angioedema fu ricercata nello studio OCTAVE dove si analizzò principalmente il trattamento con Ompatrilat ed Enalapril nella ricerca di possibilità di ridurre l'angioedema nei pazienti ipertesi, in una popolazione di studio , partendo da un basso dosaggio di ompatrilat. [44]

Come atteso i livelli di pressione arteriosa furono più bassi nel gruppo trattato con Ompatrilat rispetto al gruppo che utilizzava enalapril.

Comunque , il rischio di angioedema si fece più frequente nei pazienti che avevano preso Ompatrilat rispetto ad enalapril (2,17% vs 0,68%) e con grande severità.

Basandoci con questi dati, ompatrilat non fu approvato dalla FDA perché il rischio di

angioedema fu superiore rispetto ai benefici ricercati.

La ricerca di un nuovo bersaglio in grado di bloccare l'endopeptidasi neprilisina e allo stesso modo di ridurre il tentativo di angioedema fu l'obiettivo dei successivi studi.

L'angioedema è causato principalmente da un incremento dei livelli plasmatici di bradichinina e l'enzima responsabile della sua degradazione è inibito.

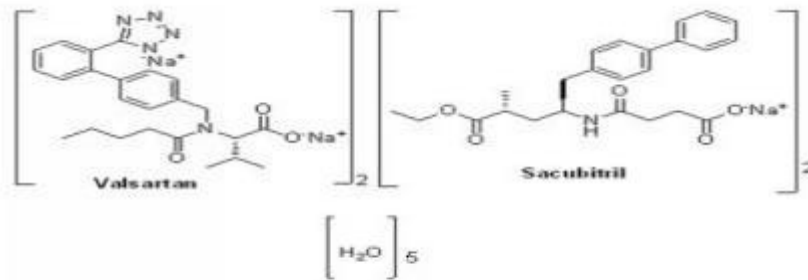
Omapatrilat è responsabile della mediazione di tre enzimi coinvolti nella degradazione della bradichinina, ACE e NeP, causando questa inibizione enzimatica, così la bradichinina rimane ad un livello circolatorio più alto rispetto alla sua degradazione. [45-46]

L'ipotesi di una sostituzione con sartano al posto dell'ace-inibitore, ha portato ad un contributo modesto nella degradazione della bradichinina.

LCZ696 è il primo prodotto di sintesi che contiene entrambe le molecole ; un sartano ed un inibitore della neprilisina.

LCZ696 ha ridotto il rischio di angioedema osservato con omapatrilat, e i trials clinici risultati hanno dimostrato la riduzione di angioedema rispettivamente (0,5% vs 0.2%).

## 6 - ENTRESTO



*Illustrazione 2: Strutturachimica della molecola Entresto*

LZC696 (Entresto) è un inibitore dell' enzima neprilisina e del recettore per l'angiotensina II, ha inaugurato la nuova classe degli Angiotensin Receptor blockade and Neutral endopeptidase Inhibitors (ARNI) che uniscono gli effetti di un inibitore recettoriale di Angiotensina (Valsartan) con quelli di una peptidasi (Sacubitril) che inibisce la degradazione dei peptidi natriuretici.

La singola molecola contiene percentuali molecolari in rapporto 1: 1 dell' antagonista recettoriale dell'angiotensina, Valsartan e dell'inibitore enzimatico della neprilisina. Quest'ultimo è un profarmaco chimato AHU377, che viene rapidamente metabolizzato per taglio enzimatico al metabolita LBQ657, metabolita attivo della neprilisina LBQ657. [46]

Attraverso l'inibizione della neprilisina, LBQ657 impedisce la degradazione dei peptidi natriuretici nello scompenso cardiaco, in particolare migliora i livelli circolatori di ANP, BNP, CNP, sostanza P e bradichinina. [47]

In seguito alla somministrazione di LZC696, livelli di ANP e BNP aumentano, esercitando gli effetti fisiologici attraverso il legame a recettori specifici dei peptidi natriuretici.

Questa attivazione recettoriale aumenta la concentrazione di cGMP, in tal modo aumentano fisiologicamente la diuresi, la natriuresi, rilassamento della muscolatura del miocardio, e contribuendo alla riduzione dell'ipertrofia miocardica. [48,49]

ANP e BNP inibiscono anche la secrezione di renina e di Aldosterone. [50]

L'utilizzo di un antagonista recettoriale dell'angiotensina, atto ad impedire il legame di essa con il recettore AT1, porta ad ulteriori effetti benefici quali una diminuita vasocostrizione, una minor ritenzione di sodio ed acqua, e una riduzione dell'ipertrofia cardiaca. [51,52]

## 6.1 - PROPRIETA' FARMACOCINETICHE E FARMACODINAMICHE

### 6.1.1 - MECCANISMO D'AZIONE

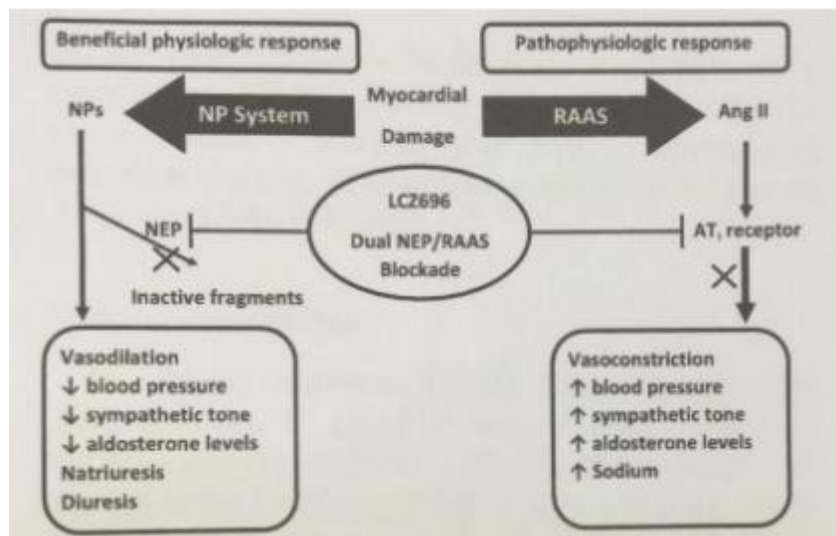


Illustrazione 2: Meccanismo d'azione della molecola Entresto

Entresto (LCZ696) mostra di possedere il meccanismo di azione di un inibitore della neprilisina e del recettore dell'angiotensina mediante l'inibizione simultanea della neprilisina (endopeptidasi neutra, Nep) tramite LBQ657, il metabolita attivo del profarmaco sacubitril e mediante il blocco del recettore dell'angiotensina II tipo-1(AT1) tramite valsartan.

I benefici cardiovascolari complementari di Entresto in pazienti con insufficienza cardiaca sono attribuiti all'incremento dei peptidi non degradati dalla neprilisina tramite LBQ657, il metabolita attivo e alla simultanea inibizione degli effetti dell'angiotensina II, tramite valsartan.



I peptidi natriuretici esercitano i loro effetti mediante l'attivazione dei recettori legati alla membrana accoppiati all'enzima guanilil ciclastasi, causando un aumento delle concentrazioni del secondo messaggero, guanosina monofosfato ciclica (cGMP), che può portare a vasodilatazione, natriuresi e diuresi, aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso ematico renale, inibizione del rilascio di renina e di aldosterone, riduzione dell'attività simpatica ed effetti antiipertrofici e antifibrotici.

### **6.1.2 - ASSORBIMENTO E DISTRIBUZIONE**

Dopo somministrazione orale, Entresto si dissocia in valsartan e nel profarmaco Sacubitril.

Sacubitril è ulteriormente metabolizzato a LBQ657, il metabolita attivo. Questi raggiungono il picco di concentrazione plasmatica in due ore, prima ora e seconda ora, rispettivamente. Si stima che la biodisponibilità assoluta orale di Sacubitril, e di Valsartan sia più del 60% e del 23%, rispettivamente.

A seguito della duplice somministrazione giornaliera di Entresto, i livelli allo stato stazionario di Sacubitril, LBQ657 e Valsartan sono raggiunti in 3 giorni.

Allo stato stazionario, Sacubitril e Valsartan non si accumulano in modo significativo, mentre LBQ657 ha un accumulo di 1,6 volte.

La somministrazione con il cibo non ha un impatto clinicamente significativo sulle esposizioni sistemiche di Sacubitril, LBQ657 e Valsartan.

Entresto può pertanto essere somministrato con o senza cibo.

Sacubitril, LBQ657 e Valsartan sono altamente legati alle proteine plasmatiche.

Sulla base del confronto tra l'esposizione nel plasma e nel CSF, LBQ657 attraversa la barriera ematoencefalica in maniera limitata (0,28%).

### **6.1.3 - ELIMINAZIONE**

Dopo la somministrazione orale, il 52-68% di Sacubitril (principalmente come LBQ657) e circa il 13% e dei suoi metaboliti sono escreti nelle urine; il 37-48% di Sacubitril (principalmente come LBQ657) e 86% di Valsartan e dei suoi metaboliti sono escreti nelle feci.

Sacubitril, LBQ657 e Valsartan sono eliminati dal plasma con un tempo di dimezzamento di eliminazione medio ( $T_{1/2}$ ) di circa 1,43 ore, 11,48 ore e 9,90 ore, rispettivamente. [53]

## **6.2 - DOSAGGIO**

Negli studi clinici, LCZ696, è stato dosato come forma orale al dosaggio di 200 mg due volte il giorno. [54,55,56]

Questo dosaggio è equivalente al dosaggio di 160mg due volte il giorno di Valsartan , che rappresenta la dose raccomandata per il trattamento dello scompenso cardiaco dopo un evento acuto , come nell'infarto del miocardio. [57]

Analizzando l'attività enzimatica di NEPi con i livelli plasmatici di cGMP , questi hanno suggerito come una dose di 200 mg di LCZ696 ha provveduto ad un'inibizione enzimatica di circa il 90%. [46]

Entrambi i dosaggi di LCZ696 400 mg e 200 mg hanno provveduto a una sostenuta concentrazione plasmatica di cGMP in soggetti sani ; la dose di 100 mg ha fallito nel provvedere degli effetti benefici. [58]

Il doppio dosaggio, ovvero due volte il giorno rispetto al singolo dosaggio , è considerato essenziale per contribuire ad un'inibizione concreta del RAAS. [58,59]

## **6.3 - POPOLAZIONE DI RIFERIMENTO PER LO STUDIO CLINICO LCZ696**

Nel soggetto anziano (età superiore a 65 anni), il parametro farmacocinetico di tempo di emivita plasmatica ( $T_{1/2}$ ) è più alto rispetto al parametro osservato con soggetti più giovani (18-45 anni).

Comunque, le differenze non state considerate clinicamente rilevanti.

Il sesso non ha influenzato la farmacocinetica di LCZ696. [60]

Negli studi clinici non è stato fatto un profilo di sicurezza nella popolazione pediatrica.

Nello studio della molecola, è stato somministrato in pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata (Child-Pugh A e B), l'AUC di Sacubitril, e del rispettivo metabolita attivo LBQ657 e Valsartan sono modestamente aumentati.<sup>[61]</sup>

Eppure, LCZ696 era considerato sicuro e ben tollerato quando somministrato a questi pazienti; la necessità di ridurre il dosaggio iniziale è raccomandato nei pazienti con insufficienza moderata.

La letteratura non porta dati a riguardo la grave disfunzione epatica (Child-Pugh C) in questo momento, quindi non è raccomandato per l'uso in questa popolazione.

L'eliminazione renale di LCZ696 è stata studiata in due studi clinici prospettici controllati : 8 pazienti con un livello medio di clearance renale (CL 50-80 ml/min), 16 pazienti con un livello moderato (CL 30 clearance renale inferiore a 50 ml/min) e 6 pazienti con una grave insufficienza renale (CL inferiore a 30ml/min): i livelli d'insufficienza renale sono stati confrontati con volontari sani abbinati in base alla razza, sesso, età e BMI.

Ad ogni soggetto è stato somministrato LCZ696 con un dosaggio di 400 mg per 5 giorni, e campioni di sangue sono stati prelevati per le rispettive valutazioni farmacocinetiche e valutando il profilo di sicurezza di Sacubitril, LBQ657, e Valsartan.<sup>[56]</sup>

L'escrezione renale di LBQ657 variava per un range pari al 43,9-50,9% nei soggetti sani, non è stato modificato nei pazienti RI lievi (48,5%), ma è stato significativamente ridotto al 24,3% nei pazienti RI moderata e 16,6% nei pazienti RI gravi.<sup>[56]</sup>

Nei pazienti con un livello d'insufficienza renale ridotta e moderata, il tempo di eliminazione plasmatico era prolungato e il livello di eliminazione renale era diminuito per LBQ657, correlato con un AUC significativo che era compreso tra 2,1-2,7 nei pazienti con insufficienza renale in comparazione con i soggetti sani.

L'effetto avverso che si è presentato con più frequenza è stata l'ipotensione ortostatica in circa il 25% dei soggetti sani, 62,5% rispetto al 12,5 % nei livelli moderati, e il 50% nei soggetti con grave insufficienza renale.

Gli studi hanno dimostrato che questi dati suggeriscono come LBQ657, il metabolita

attivo, viene eliminato principalmente per via renale, si accumula in base al grado di gravità dell'insufficienza renale, ed è associato all'insorgenza di altri fenomeni di ipotensione ortostatica.

#### **6.4 - INTERAZIONE FARMACI**

La comprensione delle possibili potenziali interazioni farmacologiche di LCZ696 con altri farmaci comunemente prescritti nello scompenso cardiaco è essenziale per garantirne un'uso appropriato. L'uso concomitante di LCZ696 con un altro ACE o un altro ARB dovrebbe essere evitato.

I livelli di potassio andrebbero monitorati con accuratezza quando in terapia si somministrano diuretici risparmiatori di potassio.

Possibili fenomeni di tossicità al litio sono stati riportati in pazienti per il trattamento di stati depressivi che ricevono antagonisti del recettore Angiotensina II.

Nel complesso, ad oggi, gli studi di interazione farmacologica dedicati non hanno individuato alcuna interazione significativa che richiederebbe un aggiustamento della dose.

I farmaci che agiscono sul sistema CYP450 non dovrebbero influenzare il metabolismo di LCZ696.

## 7 - STUDI CLINICI

Fino ad oggi, diversi studi randomizzati sono stati avviati con LCZ696 utilizzando come strategia di trattamento nello scompenso cardiaco: tuttavia, solo uno è riuscito a determinare l'impatto sulla mortalità globale e sulla morbilità nell'insufficienza cardiaca (PARADIGM-HF), in particolare nell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta. [15,54,55]

### 7.1 - PARADIGM-HF

Lo studio clinico di maggior interesse per il confronto prospettico di LCZ696 con ACEI che ha raccolto la più grande quantità di dati in soggetti con scompenso cardiaco con frazione d'eiezione ridotta è stato chiamato PARADIGM-HF, studio internazionale randomizzato, in doppio cieco, con LCZ696 200 mg due volte / die rispetto ad Enalapril 10 mg due volte / die [64] iniziato a Dicembre 2009 e terminato a Novembre 2012.

La somministrazione di placebo non sarebbe stata, infatti, eticamente proponibile ed i risultati ottenuti nel gruppo enalapril sono stati paragonabili a quelli evidenziati da studi precedenti [56].

La conseguenza di questo disegno sperimentale sarà che anziché avere un nuovo farmaco da aggiungere alla terapia esistente, avremo l'indicazione a sostituire il nuovo farmaco con un altro, ACE inibitore o sartano.

L'endpoint primario era rappresentato dalla riduzione di morte cardiovascolare e riduzione dell'ospedalizzazione per pazienti con insufficienza cardiaca.

Gli endpoint secondari comprendevano invece una serie di parametri tra cui il tempo di riduzione di morte e la progressione dell'insufficienza cardiaca nel tempo.

Inizialmente i pazienti sono stati arruolati nello studio con periodo di run-in in cui è stata testata la tollerabilità sia di Enalapril e che di LCZ696.

I pazienti che mostrarono di non mantenere un'adeguata pressione arteriosa (pressione arteriosa sistolica pari a [SBP] 95 millimetri Hg o superiore), con la funzione renale

(velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] 30 ml / min o superiore ), con livelli sierici di potassio (K 5,4 mmol / L) alle dosi cliniche (enalapril 10 mg due volte / die o LCZ696 200 mg due volte / die), non erano ammissibili per la randomizzazione e pertanto non sono stati studiati prospetticamente.

In totale furono reclutati 10.513 pazienti nella fase di rodaggio, di cui 8442 (30%) hanno completato e sono stati rando

mizzati a LCZ696 o Enalapril come terapia cardiaca standard (interrompendo la terapia in corso con Ace inibitori o sartani).

Durante la fase di studio 1102 pazienti (10,5%) che stavano assumendo Enalapril 10 mg hanno abbandonato lo studio: 1,7% per insufficienza renale, 1,7% per iperkalemia, e 1,4 % per fenomeni di ipotensione consistenti.

Tra i pazienti che hanno completato il percorso con Enalapril in fase (n = 10,495) , il 10,4% dei pazienti ha abbandonato di studio con LCZ696 , 1,8% per la disfunzione renale, 1,7%, per fenomeni legati all'ipotensione e 1,4% per iperkalemia.

L'età media della popolazione studiata era 64 anni e il 19% era di età pari o superiore ai 75 anni. Al momento della randomizzazione, il 70% dei pazienti era di classe NYHA II, il 24% di classe III e lo 0,7% di classe IV.

La LVEF media era 29% e ci sono stati 963 pazienti (11,4%) con una LVEF basale >35% e ≤40%.

I pazienti reclutati all'interno dello studio avevano già assunto terapie standard che comprendevano beta-bloccanti ( 93%), diuretici ( 80%), e MRA (56%).

La terapia inizialmente prevedeva come dose di partenza di LCZ696 pari a 100 mg due volte al giorno per 2 settimane, solo successivamente se tollerato, si passò alla dose di 200 mg per due volte il giorno.

Lo studio PARADIGMA-HF è stato interrotto nel Marzo del 2014 a seguito di un tasso significativamente più basso di outcome primario di morte cardiovascolare e di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca nel gruppo trattato con LCZ696 .

Dopo un follow-up mediano di 27 mesi, ci sono stati 914 eventi (21,8%) nel gruppo LCZ696 e 1117 eventi (26,5%) nel gruppo Enalapril (hazard ratio (HR) 0,80 [IC 95% 0,73-0,87] p <

0,001).

Sono stati osservati anche diversi importanti risultati di efficacia e sicurezza secondari.

LCZ696 era superiore a Enalapril nel prevenire tutte le cause di mortalità (HR 0,84 [IC 95% 0,76-0,93] p <0.001) .

Il gruppo LCZ696 ha avuto anche un calo minore in termini di qualità della vita a 8 mesi dopo l'indice come definito dalla Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), e il miglioramento della sintomatologia, come definito dalla NYHA FC.<sup>[15]</sup>

La presenza di angioedema si è verificata con un rapporto di 2.1 per LCZ696 contro Enalapril e nessun paziente sottoposto alla terapia ha avuto compromissione delle vie aeree.

Rispetto al gruppo trattato con Enalapril, i pazienti in LCZ696 erano meno propensi a far sì che si verificasse la tosse, l'iperkaliemia, RI, o di avere il farmaco in studio sospeso per l'insorgere di qualche evento avverso grave.

I risultati dello studio PARADIGMA-HF sono stati importanti per mettere in risalto che pazienti trattati con LCZ696 hanno avuto una diminuzione della mortalità, una diminuzione dei ricoveri, un miglioramento dei sintomi con una riduzione delle limitazioni fisiche rispetto alla attuale terapia medica attuale.

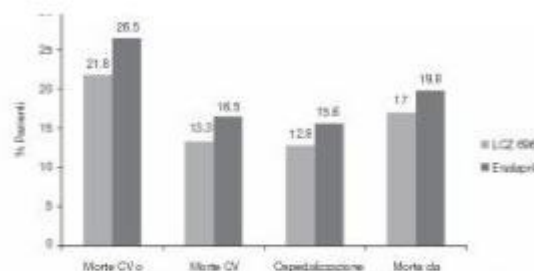


Illustrazione 3: Efficacia del LCZ696 rispetto ad Enalapril nello studio PARADIGM-HF

Questi risultati positivi hanno fornito una nuova alternativa terapeutica rispetto agli ACE-inibitori per i pazienti con insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione ridotta (HfrEF); tuttavia, l'estrapolazione dei risultati per i pazienti al di fuori dello studio clinico può rivelarsi impegnativo.

In primo luogo, i pazienti che non potevano tollerare sia Enalapril e che LCZ6 a dosi di

prova durante la fase di run-in sono stati rimossi dallo studio prima della randomizzazione, riducendo la generalizzabilità dei risultati. [62]

Il processo richiede questa importante fase di rodaggio, per accertarsi che i pazienti arruolati nello studio tollerata la dose raccomandata di Enalapril e LCZ696 mostrando un equo confronto tra le due molecole.

A prescindere dalla motivazione per la fase di run-in , quasi il 20% di tutti i pazienti che hanno iniziato il run-in non soddisfacevano i requisiti per la randomizzazione e la maggior parte di questi pazienti hanno manifestato eventi avversi tra cui disfunzione renale , ipotensione e iperkaliemia.

Questo ha creato probabilmente delle differenze sistematiche nei pazienti che hanno completato

la fase di run-in rispetto a quelli che non lo hanno fatto.

Questo è stato utile a determinare una nota di cautela circa la tolleranza dell'agente al momento dell'iniziazione.

Inoltre, gli eventi avversi significativi associati all'uso di ACEi e all' uso di ARB, come iperkaliemia e ipotensione ,tendono a verificarsi presto e non possono essere osservati al di fuori della fase di run-in.

Quegli eventi che sono stati osservati in fase di run-in devono essere interpretati con cautela perché i pazienti hanno iniziato lo studio con Enalapril, e solo chi tollerato Enalapril successivamente è passato a LCZ696.

Non si sa quale percentuale di pazienti che non erano in grado di tollerare Enalapril sarebbe stata intollerabile verso LCZ696.

Infine, i progressi della medicina sono eventi raramente singolari; lo sviluppo di questo nuovo farmaco, LCZ696, non fa eccezione.

Come tali, i risultati della prova PARADIGMA-HF devono essere considerati nel contesto degli ultimi tre decenni di ricerca clinica verso una valida terapia per pazienti con insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione ridotta.



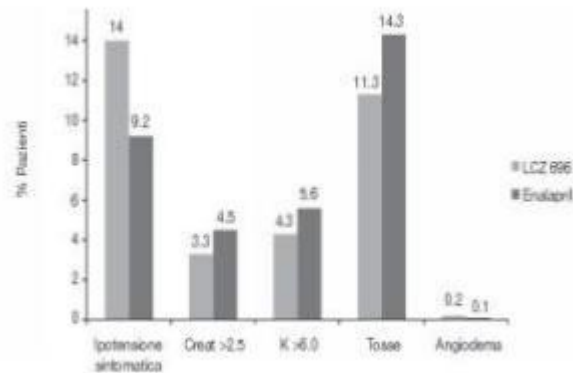


Fig. 2. Effetti indesiderati del LCZ696 rispetto ad enalapril nel PARADIGM-HF<sup>1</sup>.  
*Illustrazione: Effetti indesiderati*

In conclusione, lo studio PARADIGM-HF rappresenta un radicale passo in avanti nel trattamento dell'insufficienza cardiaca. I suoi risultati avranno certamente un importante effetto nella pratica clinica dei prossimi anni. Gli aspetti economici e le difficoltà ad affrontare una nuova terapia avranno certamente un impatto sull'implementazione del farmaco, ma la possibilità di migliorare il decorso clinico dei pazienti dovrebbe infine prevalere. Continueranno invece le difficoltà nell'identificare un trattamento utile nei gruppi di pazienti rimasti esclusi anche dal PARADIGM-HF, quelli con importanti comorbidità, come l'insufficienza renale, con normale FE o con instabilità del quadro clinico.

Studi finalizzati ad un'estensione delle indicazioni all'impiego di LCZ696 sono in corso.<sup>[63]</sup>

## **7.2 - PARAMOUNT-HF**

Lo studio clinico chiamato (Paramount -HF) è stato uno studio clinico di fase II, durato per un periodo di 12 settimane avvenuto confrontando essenzialmente LCZ696 con Valsartan in pazienti con scompenso cardiaco con frazione d'eiezione preservata. [56]

I pazienti reclutati dovevano essere classificati secondo NYHA II-IV FC, avere un livello della frazione d'eiezione pari al 45% o superiore ed livelli di NT-proBNP superiori a 400 pg / ml. L'end point primario era rappresentato dalla riduzione di NT-proBNP dal basale a 12 settimane di trattamento.

Gli end point secondari ricercati furono la riduzione di NT-proBNP a 36 settimane, la riduzione di altri biomarker, un miglioramento della situazione generale legata alla disfunzione diastolica con un miglioramento dei segni e sintomi di insufficienza cardiaca, ed una riduzione dei principali eventi cardiovascolari avversi tali da condurre a frequenti ospedalizzazioni. Dopo il periodo di randomizzazione, sono stati somministrati a 308 pazienti due differenti terapie rispettivamente; LCZ696 200 mg due volte / die o valsartan 160 due volte / die.

I pazienti arruolati all'interno dello studio clinico avevano un'età media di 70 anni, il 55% era disesso femminile, il parametro legato alla frazione d'eiezione del ventricolo sinistro LVEF è stato del 58% o superiore, 80% dei pazienti erano classificati secondo il grado utilizzato dalla New York Association NYHA II FC, e oltre il 90% aveva una storia di HTN. Precedenti terapie quali ACE-inibitori e inibitori recettoriali dell'angiotensina erano stati prescritti precedentemente nel 93% dei pazienti, ed i beta-bloccanti furono prescritti nell'80% dei pazienti.

Dal momento della partecipazione all'interno dello studio clinico le seguenti terapie furono interrotte.

L'endpoint primario, la riduzione di NT-proBNP a 12 settimane, ha raggiunto una significatività statistica a favore di LCZ696 (risk ratio 0,77 [IC 95% 0,64-0,92], sebbene questa riduzione è stata meno evidente a 36 settimane.

Alla 12 settimana, c'è stata una significativa riduzione della pressione sistolica nel gruppo trattato con LCZ696 ed una tendenza verso una differenza di pressione diastolica (DBP).

Alla 36 settimana, entrambi i livelli di pressione sia sistolica che diastolica erano significativamente più bassi nel gruppo trattato con LCZ696.

Il miglioramento della classe funzionale è stato un trend verso un miglioramento significativo nel gruppo trattato con LCZ696 a 12 settimane e ha raggiunto la validità per 36 settimane.

Il punteggio assegnato in termini di miglioramenti di qualità della vita assegnato attraverso il punteggio ottenuto dagli studi NYHA FC e con il punteggio KCCQ, non è stato significativamente migliorato nel gruppo LCZ696 sia alla 12 settimana che successivamente alla 36 settimane.

È importante sottolineare che non vi era alcuna differenza tra i gruppi per eventuali eventi avversi.

Paramount è stata la prima grande prova per confrontare LCZ696 nei pazienti con HFpEF. Eppure, questo non è stato un studio clinico per testare i principali endpoint clinici come: la morte, eventi cardiovascolari, ospedalizzazione.

Quindi vi è la necessità di un grande studio di fase III con LCZ696 in HFpEF per determinare se questa strategia di trattamento migliori anche altri endpoint per la clinica come: morte cardiovascolare e riduzione dell'ospedalizzazione in pazienti con insufficienza cardiaca.

### **7.3 - PARAGON-HF**

Nel 2014 è stato svolto uno studio avvenuto confrontando LCZ696 200 mg due volte / die con Valsartan 160 mg due volte / die in aggiunta alla terapia standard in pazienti con insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione conservata e fu chiamato PARAGON-HF <sup>[57]</sup>

Gli obiettivi clinici di PARAGON-HF furono differenti da quelli di PARAMOUNT-HF.

L'endpoint primario ricercato fu la riduzione del tasso di mortalità cardiovascolare e prevenzione dell'ospedalizzazioni in pazienti con insufficienza cardiaca.

Lo studio clinico ha reclutato circa 4300 pazienti che saranno seguiti per un periodo di 240 settimane, tempo necessario per poter confermare la prova e permettere di ottenere risultati validi.

Lo studio è finalizzato anche alla ricerca di ulteriori endpoint secondari che comprendono la riduzione di mortalità cardiovascolare, la prevenzione dei fenomeni di

ospedalizzazione legati all'insufficienza cardiaca ed un ritardo di tutte le cause che conducono alla mortalità.

Sono stati forniti dei parametri utili al reclutamento dei soggetti per poter partecipare a questo studio clinico che comprendono: un'età di circa 55 anni o superiore, una percentuale della frazione d'eiezione pari al 45 % o superiore, un livello di gravità stimato dalla NYHA FC compreso tra il II-IV, avere dei sintomi di insufficienza cardiaca per un periodo di circa 30 giorni che richiedono un trattamento con diuretici ed aver avuto un ricovero ospedaliero nei precedenti 9 mesi dall'inizio dello studio clinico.

Questo studio terminerà nel Maggio del 2019.

## 8 - CONCLUSIONI

Al momento gli studi clinici a riguardo l'utilizzo in terapia di LCZ696 in pazienti con HFpEF sono corso, la FDA nel luglio 2015 ha concesso stato di approvazione per sacubitril / valsartan (ENTRESTO), con l'indicazione di ridurre il rischio di morte e di ospedalizzazione nei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione ridotta HFrEF nella classe NYHA II-IV.

La dose iniziale raccomandata è di 49/51 mg (sacubitril / valsartan) due volte al giorno con dosi raddoppiate dopo 2-4 settimane ad una manutenzione obiettiva di 97/103 due volte al giorno se tollerato.

Una dose iniziale più bassa di 24/26 mg due volte al giorno è raccomandata nei pazienti con insufficienza renale grave.

Mentre i regimi di trattamento devono essere personalizzati per tutti i pazienti con insufficienza cardiaca, sacubitril/valsartan, ora implica una considerazione in tutti i pazienti adatti dato il suo impatto sul miglioramento della sopravvivenza e ridurre l'ospedalizzazione.

Le attuali linee guida degli Stati Uniti non affrontano il ruolo di sacubitril / valsartan in pazienti con HFrEF, ma nel 2015, la Canadian Cardiovascular Society ha pubblicato un aggiornamento focalizzato sulla gestione di anemia, biomarcatori e recenti studi terapeutici nello scompenso cardiaco.

Una raccomandazione condizionale di 'prove di alta qualità' è stato dato a sacubitril / valsartan, affermando che i pazienti con insufficienza cardiaca lieve a moderata con un EF <40%, elevata BNP o ricoveri per insufficienza cardiaca negli ultimi 12 mesi con dosi appropriate di terapia medica guida-diretto dovrebbe ricevere la combinazione più di un ACEI o ARB. [52]

Ulteriori raccomandazioni includono un attento monitoraggio dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Nel determinare il luogo appropriato della terapia, la candidatura del paziente e il costo di sacubitril / valsartan, il farmacista continuerà ad avere un ruolo importante nella ottimizzazione della gestione e la riduzione dei risultati insufficienza cardiaca.

## 9 - BIBLIOGRAFIA

1. National Centre for Health Statistics. Mortality Multiple Cause Micro-data Files, 2011. Public-use data file and documentation. NHLBI tabulations. Available from [http://cdc.gov/nchs/data\\_access/Vitalstatsonline.html/Mortality](http://cdc.gov/nchs/data_access/Vitalstatsonline.html/Mortality). Accessed July 3, 2014
2. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004; 292 (3): 344-50
3. Braunwald E, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012
4. Braunwald E. Shattuck lecture—cardiovascular medicine at the turn of the millennium: Triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1360-1369
5. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guidelines update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1-82
6. Bleumik GS, Kenetst Am. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of Heart Failure. The Rotterdam study, *Eur J England*: 2004; 25: 16; 1614-1619 [PubMed: 15351160]
7. Mc Murray JJ, Adamopoulos V, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos Et al. A guidelines ESCC for P. reviewers D. ESC.Guidelines for the diagnosis and treatment of Acute and chronic Heart Failure 2012; the task force for the diagnosis and treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology: Developed in Collaboration with Heart. *Eur J* 2012: 14; 803-809
8. Tessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Yancy CW. 2009 focused update: ACC/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice

guidelines: Developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation. *Circulation*. 2009; 119: 1977-2016

9. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979–1992. *Eur Heart J* 1998; 19: 1829–1835
10. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Unde rwood SR. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001; 22: 228– 236.
11. He j, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loira C. Risk factors for congestive heart failure in us men and women: Nhanes i epidemioloic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 996-1002. [PubMed: 11295963]
12. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kanne WB. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996; 275: 1557-1562. [PubMed: 8622246]
13. Leavy EM, Surrogate markers in aids research. Is there truth in numbers? *JAMA*.1996; 276: 161-162 [PubMed : 8656510]
14. Levy CE, Clinchot DM, Bowyer BL, Pease WS. A 50-year-old woman with spinal stenosis. *JAMA*. 1996; 275: 1400-1401. [PubMed: 8618362]
15. Leibson CL, O'Brein, PC, Atkinson E, Palumbo PJ. Relative contributions of incidence and survival to increasing prevalence of adult-onset diabetes mellitus: A population-based study. *Am J Epidemiol*.1997; 146: 12-22 [PubMed: 9215219]
16. Modak AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the united states. *JAMA*. 2001; 286: 1195-1200 [PubMed: 11559264]
17. Eckel RH. Obesity and heart disease : A statement for healthcare professionals from the nutrition commitee, american heart association. *Circulation*.1997; 96: 3248-3250. [PubMed: 9386201]
18. Nichols GA, Hillier TA , Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes : Prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001 ; 24: 1614-

1619. [PubMed: 11522708]

19. Harris P. Evolution and the cardiac patient. *Cardiovasc Res* 1983; 17: 313-319, 373-378, 437-445.
20. Chen D, Coffman TM. AT1 Angiotensin receptors-vascular and renal epithelial pathways for blood pressure regulation. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 21: 122-6
21. Romero CA, Orias M, Weir MR. Novel RAAS agonist and antagonists: clinical applications and controversies. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 242-52.
22. Reid JL. From kinetics to dynamics: are there differences between ACE inhibitors? *EurHeart J* 1997; 18(Suppl E):E14-8.
23. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302: 237-43.
24. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibitor for the treatment of heart failure. *JACC Heart Fails* 2014; 2(6): 663-70
25. Parker RB, Nappi JM, Cavallari LH. Chronic Heart Failure. In: DiPiro JT, Talber RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2014: 85-122
26. Correa se Sa DD, Chen H. The role of natriuretic peptides in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2008; 10:182-9
27. Wilkins MR, Redondo J, Brown LA. The natriuretic-peptide family. *Lancet* 1997; 349 (9061): 1307-10
28. Del Ry S, Cabiati M, Stefano T. Comparison of NT-proCNP and CNP plasma levels in heart failure, diabetes and cirrhosis patients. *Regul Pept* 2011; 166(1-3): 15-20
29. Vardeny O, Tacheny T, Solomon SD. First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor in heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94 (4): 445-8
30. Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J* 2011; 278 (11): 1808-17



31. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004; 50: 33-50
32. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90 (1): 195-203
33. Miller WL, Phelps MA, Wood CM, et al. Comparison of mass spectrometry and clinical assay measurements of circulating fragments of B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4 (3): 355-60
34. Ngo DTM, Horowitz JD, Sverdlov AL, et al. Heart failure: a corin-deficient state? *Hypertension* 2013; 61(2): 284-5
35. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287(12): 1531-40
36. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 365 (1): 32-43
37. Kerr MA, Kenny AJ. The purification and specificity of a neutral endopeptidase from rabbit kidney brush border. *Biochem J* 1974 ; 137: 477-88
38. McMurray JJ. Nephilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *Eur J Heart Fail* 2015; 17 (3): 242-7
39. O'Connell JE, Jardine AG, Davidson G, Connell JM. Candoxatril, an orally active neutral endopeptidase inhibitor, raises plasma atrial natriuretic factor and is natriuretic in essential hypertension. *J Hypertension* 1992; 10 (3): 271-7
40. McDowell G, Nicholls DP. The therapeutic potential of candoxatril, a neutral endopeptidase inhibitor, in humans. *Cardiovasc Drug Rev* 2000; 18 (4): 259-70
41. Ferro CJ, Spratt JC, Haynes WG, Webb DJ. Inhibition of neutral endopeptidase causes vasoconstriction of human resistance vessels in vivo. *Circulation* 1998; 97 (23): 2323-30

42. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, Omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000; 356 (9230): 615-20
43. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of Omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106 (8): 920-6
44. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension : the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril ( OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004; 17 (2): 103-11
45. Fryer RM, Segreti J, Banfor PN, et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats : rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema. *Br J Pharmacol* 2008; 153 (5): 947-55
46. Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Effect of bradykinin metabolim inhibitors on evoked hypotension in rats : rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema. *Br J Pharmacol* 2008: 153 (5): 947-55
47. Corti R, Burnett JC Jr, Rouleau JL, Ruschitzaka F, Luscher TF. Vasopeptidase inhibitors : a new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation* 2001; 104 (15): 1856-62
48. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 2006; 27 (1): 47-72
49. Rubattu S, Sciarretta S, Valenti V, Stanzione R, Volpe M. Natriuretic peptides ; an update on bioactivity, potential therapeutic use, and implication in cardiovascular diseases. *Am J Hypertens* 2008 ; 21 (7) : 733-41
50. Nishikimi T , Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2006 ; 69 (2) : 318-28
51. Kairo K, Sun N, Chiang FT, et al. Efficacy and safety of LCZ696 , a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension : a randomized, double-blind, placebo -controlled study. *Hypertension* 2014; 63 (4):

52. Steckelings UM, Paulis L, Namsolleck P, Unger T. At2 receptor agonist : hypertension and beyond . *Curr Opin Nephrol hypertens* 2012 ; 21 (2) : 142-6
53. Ayalasmayajula SP, Chandra P, Wolfson E, et al. Effect of food on the oral bioavailability of LCZ696. Poster presented at : American College of Clinical Pharmacology ; August 14-16, 2014 ; Atlanta, GA
54. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction : a phase 2 double blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380 (9851) : 1387-5
55. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction ( PARAGON-HF). *ClinicalTrials.gov*. Bethesda, MD : National Library of Medicine. Available from : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920711> NLM. Accessed January 7,2015  
[http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20151119133232/anx\\_133232\\_it.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20151119133232/anx_133232_it.pdf)
56. McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Greenlaw N, Lefkowitz M, Rizkala A, Shi V, Rouleau J, Solomon S, Swedberg K, Zile MR, Andersen K, Arango JL, Arnold M, Belohlavek J, Bohm M, Boytsov S, Burgess L, Cabrera W, Chen CH, Erglis A, Fu M, Gomez E, Gonzalez A, Hagege AA, Katova T, Kiatchosakun S, Kim KS, Bayram E, Martinez F, Merkely B, Mendoza I, Mosterd A, Negrusz-KaweckaM, Peuhkurinen K, Ramires F, Refsgaard J, Senni M, Sibulo AS, Jr., Silva-Car-doso J, Squire I, Starling RC, Vinereanu D, Teerlink JR, Wong R, on behalf of the P-HFC, Investigators. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcome.
57. Packer M, Mc Murray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015; 131 (1):54-61
58. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart

Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2012; 14 (8): 803-695

59. Gan L, Langenickel T, Kode K, et al. Age and gender effects on the pharmacokinetic of LCZ696. Poster presented at ; American College of Clinical Pharmacology; August 14-16, 2014; Atlanta, GA
60. Kulmatycki K, Langenickel T, Ng D, et al. Pharmacokinetics of Single Dose LCZ696 in Subjects with Mild and Moderate Hepatin Impairment. Poster presented at: American College of Clinical Phamacology ; August 14-16,2014 Atlanta GA
61. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al .Acc/aha 2005 guidelines upadate for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult : A report of the american college of Cardiology/ american heart association task force on practice guidelines ( writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure ): Developed in collaboration with the american college of chest physicians and the internation society for heart and lung transplantation: Endorsed by the heart rhythm society. Circulation.2005; 112: 154-235
62. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V,Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ, Prospective comparison of AwARBoMOhfwpefi.The angiotensin receptor neprilysin inhibitor lcz696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet 2012 Oct 20; 380: 1387-95
63. Mc Murray JV, Packer M, Desai A et al. Angiotensin-nepriliysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Eng J Medical 2014; 371; 993-1004